

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 57-146751

(43)Date of publication of application : 10.09.1982

(51)Int.Cl.

C07D203/08

(21)Application number : 56-032501

(71)Applicant : MITSUI TOATSU CHEM INC

(22)Date of filing : 09.03.1981

(72)Inventor : MITA RYUICHI
KATO TOSHIO
HIGUCHI CHOJIRO
KAWASHIMA NOBUYUKI
OOKA MASAHARU
YAMAGUCHI TERUHIRO
NAGAI SHOSUKE
TAKANO TAKAO

(54) PREPARATION OF AZIRIDINE-2-CARBOXYLATE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled compound in high concentration in high yield, by treating an easily producible β -halogenoalanine, its ester, or its salt of mineral acid as a raw material with a hydroxide of alkaline(earth) metal or ammonia water in water or an water-containing organic solvent.

CONSTITUTION: A β -halogenoalanine(e.g., β -chloroalanine, β -bromoalanine, etc.), its ester or its salt of mineral acid as a raw material is treated with a hydroxide of alkaline(earth)metal or ammonia water in water or a water-containing organic solvent (e.g., methanol, ethanol, etc.) to give an aziridine-2-carboxylate. The reaction is carried out under an extremely mild condition (at normal pressure, at 0W100° C, preferably 20W80° C), and the reaction operation is simple.

USE: An intermediate for an α -amino acid, agricultural chemical etc.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japanese Patent Office

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-146751

⑤Int. Cl.³
C 07 D 203/08

識別記号

庁内整理番号
7242-4C

④公開 昭和57年(1982)9月10日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑤ アジリジン-2-カルボン酸塩の製造法

②特 願 昭56-32501

出願 昭56(1981)3月9日

⑦2 登 明 者 三田隆一

川崎市高津区下作延529

⑫発 明 者 加藤敏雄
川崎市高津区上作延600-1

⑦發明者 樋口長二郎

鑄倉市台 4-5-13

⑦發明者 川島信之

鎌台市長谷 4-1-28

⑦發明者 大岡正治

横浜市戸塚区飯島町2092

⑦2 発 明 者 山口彰宏

鐵倉市岩瀬 1-1-21

⑦發明者 永井祥介

横浜市戸塚区中野町1071-2

⑦発明者 高野隆雄

藤沢市渡内380-172

⑦出願人 三井東圧化学株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番5号

組 組 組

1. 発明の名称

アジリジン-2-カルボン酸塩の製造法。

2. 特許請求の範囲

1) β -ハロゲノアラニンまたはそのエステル、

あるいはこれらの鉱酸塩を水または含水有機溶媒中、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、あるいはアンモニア水で処理することとを特徴とするアジリジン-2-カルボン酸塩の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、アジリジノ-2-カルボン酸塩の新規な製造方法に関する。

さらに詳しくはβ-ハロゲンアラニンまたはそのエステル、あるいはこれらの塩酸塩を水または含水有機溶媒中で、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物あるいはアンモニア水で処理することによつて高収率でアジリジン-2-カルボン酸塩を製造する方法に関するものである。

アジリジン-2-カルボン酸塩は、 α -アミノ酸または農医薬品等の中間体として非常に有用な

化合物であり、例えばアジリジン-2-カルボン酸リチウム塩を15%硫酸中で処理するとα-アミノ酸の一種であるセリンが得られる。

従来、アジリジン-2-カルボン酸の製造法としては、アジリジン-2-カルボン酸ナトリウム塩について、1) オークローβ-アラニン塩酸塩を原料とし、この化合物を水中、水酸化ナトリウム水溶液で中和後、加熱蒸流下で水溶液のpHが7~7.5に保たれるように1規定の水酸化ナトリウム水溶液を滴下して製造する方法 (K. D. Overmann, *Chem. Ber.*, 93, 1640 (1960))、2) α,β-ジブロム^アプロピオン酸イソブロピルエステルと液体アミンとの反応によつて得られるアジリジン-2-カルボン酸イソブロピルエステルをエーテルエタノール-水の混合溶液中でナトリウムエトキシドで加水分解する方法 (E. Kyrleus, *Helv. Chim. Acta*, 49, 368 (1966)) が知られている。また、アジリジン-2-カルボン酸リチウム塩の製造法として、3) オークローβ-アラニンエチルエステルの塩酸塩をエタノール中、

トリエタノールアミンを処理してアジリジン-2-カルボン酸エチルエステルを製造し、該化合物をエタノールと水の混合溶液中水酸化リチウムで加水分解する方法(K. D. Gunderson, Chem. Rev., 93, 1639 (1960))が知られている。しかしながら、これらの公知の方法では、1)の方法が原料のロークロロ-β-アラニン塩酸塩の反応初期濃度を1重量%程度という低濃度に制限されること、加熱の必要があること、加えて反応液のpHを制御しなければならないこと、また2)および3)の方法はそれぞれのアジリジン-2-カルボン酸エステルの合成が煩雑であり、且つ収率も低いこと等、いずれも原料または収率の点で問題があり、工業的に必ずしも満足な方法とは言えない。

本発明者らは、アジリジン-2-カルボン酸塩の工業的に有利な製造法を鋭意検討の結果、本発明を完成するに至つた。

即ち、本発明の方法はβ-ハロゲンアラニンまたはそのエステルあるいはこれらの塩酸塩を原料と

きる。またβ-ハロゲンアラニンのエステルまたはその塩酸塩としてはβ-クロロアラニンのエステル、β-ブロムアラニンのエステル、β-クロロアラニンのエステルの塩酸塩ならびにβ-ブロムアラニンのエステルの塩酸塩等を挙げることができ、この場合使用されるエステルは炭素数1~4のアルキルエステルであり、メチルエステル、エチルエステル、イソブチルエステル、第3級ブチルエステルなどが多用される。

本発明の方法において、原料として使用されるβ-ハロゲンアラニンまたはその塩酸塩は、例えばβ-クロロアラニンの塩酸塩は、クロロアセトアルデヒドを重亜硫酸ナトリウムで処理したのちアンモニアついで酢酸ナトリウムと反応させてローアミノ-β-クロロプロピオニトリルとし、さらにこのものを塩酸中で加水分解することによつて製造できる(特開昭55-164661号)。またβ-ハロゲンアラニンのエステルまたはその塩酸塩は、β-ハロゲンアラニンを常法によつてエステル化して得られる。

し、水または含有有機溶媒中、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、あるいはアンモニアで処理することによつて、極めて温和な条件下に、かつ高収率でアジリジン-2-カルボン酸のアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、あるいはアンモニウム塩を製造する方法である。

本発明のβ-ハロゲンアラニンまたはそのエステル、あるいはこれらの塩酸塩からアジリジン-2-カルボン酸塩を製造する方法は従来全く知られていない新規な製造法である。本発明の方法は前述の公知方法に比較して、原料の製造が容易であること、反応操作が簡便であること、高濃度でアジリジン-2-カルボン酸塩が製造できること、高収率であること等、種々の利点を有し、工業的に価値の高い製造法である。

本発明の方法で用いられるβ-ハロゲンアラニンまたはその塩酸塩としては、例えばβ-クロロアラニン、β-ブロムアラニン、β-クロロアラニン塩酸塩および硫酸塩、ならびにβ-ブロムアラニン塩酸塩および硫酸塩などを挙げることがで

本発明の方法においてβ-ハロゲンアラニンの閉環反応、β-ハロゲンアラニンのエステルの閉環、加水分解反応にはアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、あるいはアンモニア水が用いられる。アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物として、具体的には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ベリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムまたは水酸化バリウムを挙げることができる。アルカリは、遊離のβ-ハロゲンアラニンまたはβ-ハロゲンアラニンのエステルを原料とする場合には、原料に対して2当量以上また、β-ハロゲンアラニン塩酸塩またはβ-ハロゲンアラニンのエステルの塩酸塩を原料とする場合には、原料に対して5当量以上使用される。使用量の上限は特に限定されないが、若く過剰に用いる必要はなく、通常、5当量までの範囲で使用すれば十分である。

本発明の方法は、水または含有有機溶媒中で実施する。すなわち、反応は水溶液中、または水な

らびに水と混和性の有機溶媒に用いた溶媒中で実施できる。

水と混和性の有機溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、sec-ブタノール、セロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、アセトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジエチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等を挙げることができる。反応に水と有機溶媒を併用する場合、水と有機溶媒の比は任意に選ぶことができる。水または含水有機溶媒の使用量は、原料のβ-ハロゲンアラニンまたはそのエステル、あるいはこれらの硫酸塩に対して5~200倍量、好ましくは5~100倍量である。

本発明の方法を実施するに、原料、アルカリおよび反応溶媒の仕込方法、順序等にとくに限定はないが、通常、(1)β-ハロゲンアラニンまたはそのエステルあるいはこれらの硫酸塩を任意の濃度で水および/または水と混和性の有機溶媒中に溶解し、この溶媒中に攪拌しながらアンモニア水、

あるいはアルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物を水溶液としてまたは固形のまま加えるか、あるいは(2)アンモニア水、あるいはアルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物の水溶液または懸濁液中にβ-ハロゲンアラニンまたはそのエステルあるいはこれらの硫酸塩を添加してもよい。

反応温度は0~100°C、好ましくは20~80°Cの範囲であり、通常、常圧下に反応させるが必要により減圧または加圧下に反応させてもよい。反応時間は、反応の各種条件により変動するが、0.5~50時間、通常2.0~3.0時間で完結する。反応の終点は薄層クロマトグラフィーによつて速やかに、且つ容易に知ることができる。

本発明の方法において生成するアジリジン-2-カルボン酸は、反応に使用したアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、あるいはアンモニア水に対応して、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩あるいはアンモニウム塩の形で、必要により有機溶媒を減圧除去して、水溶液の形態で得られる。

添加して結晶を十分に沈降させてから、析出した沈降を分別、エーテルで洗浄することによつて1.0gのアジリジン-2-カルボン酸リチウム塩を得た。

融点 260~268°C (分解)

元素分析値(%)

実験値 C:57.86, H:4.23,

N:14.71, Li:24.0

計算値 C₅H₄N₂Liとしての計算値 C:58.74, H:4.33,

N:15.06, Li:24.6

なお、ここに得たアジリジン-2-カルボン酸リチウム塩の純度は、ジオキサンを内標に用いてのブロンNMRスペクトル(測定溶媒: D₂O, 測定温度: 室温)から97%であつた。

b) 高速液体クロマトグラフィー分析条件

カラム : S₄odex OH μ₈A B-804

(昭和電工製)

検出器 : 示差屈折計 RI-2型

(日本分析工業製)

移動相 : 1×10⁻²モル/l H₃PO₄水溶液

以下、本発明の方法を実施例で説明する。

なお、実施例で用いた標準品のアジリジン-2-カルボン酸リチウム塩の合成法、ならびに高速液体クロマトグラフィーの分析条件はつぎのようである。

a) アジリジン-2-カルボン酸リチウム塩の製

造法

1.0gのα-クロロβ-アミノプロピオン酸エチルエステルの硫酸塩を100mlの脱水エタノールに溶かし、さらに2.0gのトリエタノールアミンを添加したのち、攪拌下に60~70°Cで5時間反応させ、析出したトリエタノールアミンの硫酸塩を分別、少量のエタノールで洗浄する。洗浄液を合わせて冷却下に1規定の水酸化リチウム水溶液5mlを徐々に加え、冷所時に2時間放置する。その後反応液を減圧下に濃縮乾固し、得られた残留物(シロツグ状物質)に3.0mlのベンゼンを添加し、共沸蒸留によつて水を完全に除去する。ついで5.0mlの熱エタノールを添加し、冷却すると沈降が析出する。100mlのエーテルを

波 長 : λ_{max}

測定 温度 : 室温

この条件でのアジリジン-2-カルボン酸の保持時間は1.65~1.68分である。

実施例 1

β -クロロアラニン塩酸塩 2.4 g を水 70 g に溶解した溶液に攪拌下水酸化ナトリウム 2.0 g を水 50 g に溶解した溶液を徐々に加した。その後、室温で 24 時間反応させた。この反応液をアジリジン-2-カルボン酸リチウム塩を標品として高速液体クロマトグラフィーで分析した結果、アジリジン-2-カルボン酸ナトリウム塩の生成率は 9.2.6 % (対 β -クロロ- α -アミノプロピオン酸塩酸塩) であった。

得られた反応液をプロトン NMR スペクトルに供すると δ 値 1.79 ppm (四重線; 2H) にアジリジン-2-カルボン酸のメチレンプロトンの、また δ 値 2.35 ppm (四重線; 1H) にメチンプロトンのシグナルが検出され、標準品として合成したアジリジン-2-カルボン酸リチウム塩と全く

同一の吸収パターンを示した。

実施例 2

β -クロロアラニン塩酸塩 2.4 g を水 100 g に溶解した溶液に攪拌下、水酸化カリウム 2.7 g を水 50 g に溶解した溶液を徐々に加した。ついで反応液を 60°C に昇温し、60~65°C で 4 時間反応させた。

反応液を実施例 1 と同じ方法で分析の結果、アジリジン-2-カルボン酸カリウム塩の生成率は 8.8.3 % であった。

実施例 3

実施例 1 において β -クロロアラニン塩酸塩のかわりに β -クロロアラニンメチルエステル塩酸塩 2.6.1 g を使用する以外は実施例 1 と同様に反応を行なった。アジリジン-2-カルボン酸ナトリウム塩の生成率は、9.1.3 % であった。

実施例 4

実施例 2 において水酸化カリウムのかわりに水酸化カルシウム 3.9 g を使用し、反応後過剰の水酸化カルシウムを分別する以外は実施例 2 と同様

に反応を行なった。アジリジン-2-カルボン酸カルシウム塩の生成率は 8.4.7 % であった。

実施例 5

β -クロロアラニン塩酸塩 2.4 g を水 90 g とメタノール 50 g の混合溶液に溶かし、攪拌下に水酸化ナトリウム 2.0 g を水 80 g に溶かした水溶液を滴下した。ついで反応液を 60°C に昇温し 60~65°C で 6 時間反応させた。その後、反応液中のメタノールを減圧下に除去したのち、高速液体クロマトグラフィーにて分析の結果、アジリジン-2-カルボン酸ナトリウムの生成率は 8.2.2 % であった。

特許出願人 三井東圧化学株式会社